

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AUBAGIO 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
AUBAGIO 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

AUBAGIO 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7 mg teriflunomiidi (*teriflunomidum*).

*Teadaolevat toimet omav abiaine*

Üks tablett sisaldab 72 mg laktoosi (monohüdraadina).

AUBAGIO 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14 mg teriflunomiidi (*teriflunomidum*).

*Teadaolevat toimet omav abiaine*

Üks tablett sisaldab 72 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

AUBAGIO 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Väga helerohekas-sinakashallid kuni kahvatrohekas-sinised kuusnurksed õhukese polümeerikattega 7,5 mm tabletid, mille ühele küljele on pressitud „7” ja teisele küljele ettevõtte logo.

AUBAGIO 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helesinised kuni pastellsinised viisnurksed õhukese polümeerikattega 7,5 mm tabletid, mille ühele küljele on pressitud „14” ja teisele küljele ettevõtte logo.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

AUBAGIO on näidustatud ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks täiskasvanud patsientidel ja lastel alates 10 aasta vanusest (oluline teave populatsioonide kohta, kellel efektiivsus on kindlaks tehtud, vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima hulgiskleroosi ravis kogenud arst.

Annustamine

*Täiskasvanud*

Teriflunomiidi soovitatav annus täiskasvanutel on 14 mg üks kord ööpäevas.

*Lapsed (10-aastased ja vanemad)*

Lastel (10-aastastel ja vanematel) sõltub soovitatav annus kehakaalust:

- lastel kehakaaluga > 40 kg: 14 mg üks kord ööpäevas;
- lastel kehakaaluga ≤ 40 kg: 7 mg üks kord ööpäevas.

Lapsed, kes saavutavad stabiilse kehakaalu üle 40 kg, tuleb üle viia annusele 14 mg üks kord ööpäevas.

Õhukese polümeerikattega tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

### Eripopulatsioonid

*Eakad*

AUBAGIO't tuleb kasutada ettevaatusega 65-aastastel ja vanematel patsientidel, sest andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on ebapiisavad.

*Neerukahjustus*

Annuse kohandamine ei ole vajalik kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel, kes ei saa dialüüsravi.

Dialüüsravi saavaid raske neerukahjustusega patsiente ei uuritud. Teriflunomiid on sellele populatsioonile vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Maksakahjustus*

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Teriflunomiid on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

*Lapsed (vanuses kuni 10 aastat)*

Teriflunomiidi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 10 aastat ei ole veel tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tabletid on suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb vähese veega tervelt alla neelata.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainetes suhtes.

Raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh klass C).

Rasedad või rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal teriflunomiidiga ja pärast seda niikaua, kui teriflunomiidi tase vereplasmas on üle 0,02 mg/l (vt lõik 4.6). Rasedus tuleb enne ravi alustamist välistada (vt lõik 4.6).

Imetavad naised (vt lõik 4.6).

Raske immuunpuudulikkusega, nt omandatud immuunpuudulikkuse sündroomiga (AIDS) patsiendid.

Oluliselt kahjustatud luuüditlusega või olulise aneemia, leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeeniaga patsiendid.

Raske aktiivse infektsiooniga patsiendid kuni paranemiseni (vt lõik 4.4).

Dialüüsravi saavad raske neerukahjustusega patsiendid, sest kliiniline kogemus selle patsiendirühmaga on ebapiisav.

Raske hüpoproteineemiaga patsiendid, nt nefrootilise sündroomi puhul.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Monitoorimine

###### *Enne ravi*

Enne ravi alustamist teriflunomiidiga tuleb hinnata järgmist (vt lõik 4.4):

- vererõhk;
- alaniini aminotransferaas/seerumi glutamaat-püruvaat transaminaas (ALAT/SGPT);
- täielik hemogramm koos leukotsüütide diferentsiaallooduse ja trombotsüütide arvuga.

###### *Ravi ajal*

Teriflunomiidiga ravi ajal tuleb jälgida järgmist:

- vererõhk,
  - kontrollida regulaarselt;
- alaniini aminotransferaas/seerumi glutamaat-püruvaat transaminaas (ALAT/SGPT),
  - maksaensüümide aktiivsust peab kontrollima vähemalt iga 4 nädala järel esimesel 6 ravikuul ja seejärel regulaarselt;
  - täiendavat monitoorimist peab kaaluma AUBAGIO manustamisel eelneva maksakahjustusega patsientidele, manustamisel koos teiste potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega või kui see on näidustatud kliiniliste nähtude ja sümptomite alusel, nt selge põhjuseta iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, anoreksia, ikterus ja/või tume uriin; maksaensüümide aktiivsust peab kontrollima iga kahe nädala järel esimesel 6 ravikuul ning seejärel vähemalt iga 8 nädala järel vähemalt 2 aasta vältel pärast ravi alustamist;
  - ALAT (SGPT) tõusu korral 2...3 korda üle normväärtuse ülapiiri (*upper limit of normal*, ULN) on vajalik iganädalane monitooring;
- täielik hemogramm tuleb teha ravi ajal tekkivate kliiniliste nähtude ja sümptomite põhjal (nt infektsioonid).

##### Kiirendatud eliminatsiooniprotseduur

Teriflunomiid eritub vereplasmast aeglaselt. Ilma kiirendatud eliminatsiooniprotseduurita kulub keskmiselt 8 kuud, et saavutada kontsentratsiooni langus vereplasmas alla 0,02 mg/l, kuid individuaalse varieeruvuse tõttu võib toimeaine eliminatsioon kesta kuni 2 aastat. Kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri saab kasutada mistahes ajal pärast teriflunomiidi manustamise lõpetamist (protseduuri üksikasju vt lõigud 4.6 ja 5.2).

##### Toimed maksale

Teriflunomiidiga ravitavatel patsientidel on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse tõusu (vt lõik 4.8). Tõus ilmnes enamasti esimesel 6 ravikuul.

Ravi ajal teriflunomiidiga on täheldatud ravimist tingitud maksakahjustuse juhte, mis mõnikord on olnud eluohtlikud. Enamik ravimist tingitud maksakahjustuse juhtudest tekkisid mõne nädala kuni mõne kuu jooksul pärast ravi alustamist teriflunomiidiga, kuid ravimist tingitud maksakahjustus võib tekkida ka pikaajalisel ravil.

Maksaensüümide aktiivsuse tõusu ja ravimist tingitud maksakahjustuse risk teriflunomiidiga seoses on suurem patsientidel, kellel on eelnev maksakahjustus, kes saavad samaaegset ravi teiste hepatotoksiliste ravimitega ja/või tarbivad alkoholi märkimisväärses koguses. Seetõttu peab patsiente hoolikalt jälgima maksakahjustuse nähtude ja sümptomite suhtes.

Maksakahjustuse kahtluse korral tuleb ravi teriflunomiidiga katkestada ja kaaluda kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri. Ravi teriflunomiidiga tuleb lõpetada, kui maksaensüümide tõus rohkem kui 3 korda üle normväärtuse ülapiiri on leidnud kinnitust.

Ravi katkestamisel peab maksatalitluse laboratoorseid näitajaid kontrollima kuni transaminaaside aktiivsuse normaliseerumiseni.

### Hüpoproteineemia

Teriflunomiid seondub suurel määral valkudega ja seondumine sõltub albumiini kontsentratsioonist, mistõttu on ootuspärane vaba teriflunomiidi kontsentratsiooni tõus vereplasmas hüpoproteineemiaga patsientidel, nt nefrootilise sündroomi korral. Teriflunomiidi ei tohi kasutada raske hüpoproteineemiaga patsientidel.

### Vererõhk

Ravi ajal teriflunomiidiga võib vererõhk tõusta (vt lõik 4.8). Vererõhku tuleb kontrollida enne ravi algust teriflunomiidiga ja seejärel perioodiliselt. Enne ravi ja ravi ajal teriflunomiidiga peab kõrgenenud vererõhku asjakohaselt ravima.

### Infektsioonid

Raske aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb ravi alustamine teriflunomiidiga edasi lükata kuni infektsiooni paranemiseni.

Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud teriflunomiidiga seoses raskete infektsioonide sagenemist (vt lõik 4.8). Teriflunomiidi immunomoduleeriva toime tõttu tuleb siiski kaaluda ravi lõpetamist AUBAGIO'ga, kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, ning enne ravi taasalustamist tuleb uuesti hinnata kasu/riski suhet. Pika poolväärtusaja tõttu võib kaaluda eritumise kiirendamist kolestüramiini või aktiivsõega.

AUBAGIO'ga ravitavatele patsientidele tuleb anda juhised teatada arstile infektsioonisümptomitest. Aktiivse ägeda või kroonilise infektsiooniga patsiendid ei tohi alustada ravi AUBAGIO'ga enne infektsiooni(de)st paranemist.

Teriflunomiidi ohutus latentse tuberkuloosinakkusega isikutel ei ole teada, sest tuberkuloosi sõeluuringuid kliinilistes uuringutes süstemaatiliselt läbi ei viidud. Tuberkuloosi sõeluuringus positiivse tulemuse saanud patsiente tuleb nõuetekohaselt ravida enne ravi alustamist.

### Hingamisteede reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse ja pulmonaalse hüpertensiooni juhtudest seoses teriflunomiidiga.

Risk võib olla suurem patsientidel, kellel on anamneesis interstitsiaalne kopsuhaigus ravi ajal leflunomiidiga.

Interstitsiaalne kopsuhaigus võib tekkida igal ajal ravi vältel ning avalduda kliiniliselt erinevalt. Interstitsiaalne kopsuhaigus võib lõppeda surmaga. Esmaselt tekkivad respiratoorsed sümptomid nagu püsiv köha ja düspnoe võivad olla põhjuseks ravi katkestamisele ja asjakohaseks täiendavaks uurimiseks. Kui on vajalik ravimi manustamise katkestamine, tuleb kaaluda kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri.

### Hematoloogilised toimed

Täheldati vere valgeliblede arvu keskmist langust vähem kui 15% lähteväärtusest (vt lõik 4.8). Ettevaatusabinõuna peab enne ravi alustamist olema äsja tehtud täielik hemogramm koos leukotsüütide diferentsiaallooduse ja trombotsüütide arvuga ning ravi ajal peab täielikku hemogrammi kontrollima kui see on näidustatud kliiniliste sümptomite ja nähtude alusel (nt infektsioonid).

Eelneva aneemia, leukopeenia ja/või trombotsütopeeniaga patsientidel ning kahjustatud luuüditalitlusega või luuüdi pärssimise ohuga patsientidel on suurem oht hematoloogiliste häirete

tekkeks. Selliste toimete tekkimisel tuleb kaaluda kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri (vt ülal) teriflunomiidi taseme vähendamiseks vereplasmas.

Raskete hematoloogiliste reaktsioonide, k.a pantsütopeenia tekkel tuleb ravi AUBAGIO'ga ja mistahes muu müelosupressiivne ravi katkestada ja kaaluda teriflunomiidi kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri.

### Nahareaktsioonid

AUBAGIO'ga seoses on teatatud raske nahareaktsiooni juhtudest, mis mõnikord on lõppenud surmaga, k.a Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon (ingl *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Kui täheldatakse naha- ja/või limaskestareaktsioone (haavandiline stomatiit), millega seoses tekib raske generaliseerunud nahareaktsiooni (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs – Lyelli sündroom või eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon) kahtlus, tuleb ravi teriflunomiidiga ja mistahes muu võimalikult seotud ravi lõpetada ja viivitamatult alustada kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri. Sellistel juhtudel ei tohi patsientidele teriflunomiidi enam manustada (vt lõik 4.3).

Teriflunomiidi manustamisel on teatatud psoriaasi (k.a pustuloosse psoriaasi) esmatekkest ja olemasoleva psoriaasi süvenemisest. Kaaluda võib ravi lõpetamist ja kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri alustamist, arvestades patsiendi haigust ja haiguslugu.

### Perifeerne neuropaatia

AUBAGIO'ga ravitaval patsientidel on teatatud perifeerse neuropaatia juhtudest (vt lõik 4.8). Enamik patsientidest paranes pärast ravi lõpetamist AUBAGIO'ga. Lõplik tulemus varieerus siiski suuresti, st mõnel patsiendil neuropaatia taandus ja mõnel patsiendil jäid sümptomid püsima. Kui AUBAGIO'ga ravitaval patsiendil diagnoositakse perifeerne neuropaatia, tuleb kaaluda ravi lõpetamist AUBAGIO'ga ja kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri läbiviimist.

### Vaktsineerimine

Kaks kliinilist uuringut on näidanud, et vaktsineerimised inaktiveeritud uusantigeeniga (*neoantigeen*; esmane vaktsineerimine) või meenutusantigeeniga (*recall*-antigeen; kordusvaktsineerimine) on ravi ajal AUBAGIO'ga efektiivsed ja ohutud. Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamisega kaasneb infektsioonioht ning seetõttu peab seda vältima.

### Immunosupressiivne või immunomoduleeriv ravi

Leflunomiid on teriflunomiidi lähteaine, mistõttu ei soovitata teriflunomiidi ja leflunomiidi koosmanustamist.

Koosmanustamist hulgiskleroosi raviks kasutatavate antineoplastiliste või immunosupressiivsete ravimitega ei ole uuritud. Ohutusuuringutes, kus teriflunomiidi manustati samaaegselt beetainterferooni või glatirameeratsetaadiga kuni ühe aasta vältel, ei leitud ühtki spetsiifilist ohutusprobleemi, kuid täheldati kõrvaltoimete sagenemist, võrreldes teriflunomiidi monoterapiaga. Nende ravimkombinatsioonide pikaajaline ohutus hulgiskleroosi ravis ei ole kindlaks tehtud.

### Üleminek ravile või ravilt AUBAGIO'ga

Kliiniliste andmete põhjal teriflunomiidi samaaegse manustamise kohta beetainterferooniga või glatirameeratsetaadiga ei ole ooteaeg vajalik, alustades ravi teriflunomiidiga pärast beetainterferooni või glatirameeratsetaati või alustades ravi beetainterferooni või glatirameeratsetaadiga pärast teriflunomiidi.

Natalizumabi pika poolväärtusaja tõttu võib organismis sisalduda mõlemat ravimit ja avalduda immunoloogilised koostoimed ravi alustamisel AUBAGIO'ga kuni 2...3 kuud pärast ravi lõpetamist natalizumabiga. Seetõttu peab olema ettevaatlik, minnes üle ravilt natalizumabiga ravile AUBAGIO'ga.

Fingolimodi poolväärtusaja põhjal on pärast ravi lõpetamist fingolimodiga vajalik 6-nädalane ravivaba periood vereringe puhastumiseks ja 1...2-kuuline periood lümfotsüütide normaalse arvu taastumiseks. Alustades sel perioodil ravi AUBAGIO'ga on tulemuseks mõlema ravimi samaaegne süsteemne saadavus. See võib viia aditiivse toimeni immuunsüsteemile, mistõttu peab olema ettevaatlik.

Pärast korduvat manustamist annuses 14 mg hulgiskleroosiga patsientidele oli mediaanne  $t_{1/2z}$  ligikaudu 19 päeva. Kui otsustatakse ravi AUBAGIO'ga lõpetada, on teise ravimiga 5-kordse poolväärtusaja jooksul (ligikaudu 3,5 kuud, kuid mõnel patsiendil võib see pikem olla) ravi alustamise tulemuseks samaaegne süsteemne saadavus AUBAGIO'ga. See võib viia aditiivse toimeni immuunsüsteemile, mistõttu peab olema ettevaatlik.

### Mõju ioniseeritud kaltsiumi sisalduse määramisele

Sõltuvalt kasutatavast ioniseeritud kaltsiumi analüsaatorist (nt vere gaasianalüsaator) võib ioniseeritud kaltsiumi sisalduse mõõtetulemus ravi ajal leflunomiidi ja/või teriflunomiidiga (leflunomiidi aktiivne metaboliit) olla väärtelt liiga madal. Seetõttu tuleb leflunomiidi või teriflunomiidiga ravitavatel patsientidel täheldatud ioniseeritud kaltsiumi sisalduse languse usaldusväärsusesse suhtuda kahtlevalt. Kaheldavate mõõtetulemuste korral on soovitatav määrata albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumi kogusisaldus.

### Lapsed

#### *Pankreatiit*

Kliinilises uuringus lastega on teriflunomiidiga ravitud patsientidel täheldatud pankreatiidijuhte, millest mõned olid ägedad (vt lõik 4.8). Kliinilised sümptomid on muuhulgas kõhuvalu, iiveldus ja/või oksendamine. Nendel patsientidel oli amülaasi ja lipaasi aktiivsus seerumis suurenenud. Algusaeg varieerus mõnest kuust kuni kolme aastani. Patsiente peab teavitama pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest. Pankreatiidikahtluse korral tuleb määrata pankrease ensüümid ja seotud laboratoorsed näitajad. Pankreatiidi diagnoosi kinnitumisel tuleb teriflunomiidi manustamine katkestada ja alustada kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri (vt lõik 5.2).

### Laktoos

AUBAGIO tabletid sisaldavad laktoosi, mistõttu ei tohi harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid seda ravimit võtta.

### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teiste ainete farmakokineetilised koostoimed teriflunomiidiga

Teriflunomiidi peamine biotransformatsiooni rada on hüdrolyüs ja kõrvalrada oksüdatsioon.

#### *Tsütokroom P450 (CYP) ja transporterite tugevad indutseerijad.*

Rifampitsiini (CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A indutseerija) korduvate annuste (600 mg üks kord ööpäevas 22 päeva jooksul) ning väljavoolutransporterite P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähiresistentse proteiini (BCRP) koosmanustamine teriflunomiidiga (ühikordne annus 70 mg)

langes teriflunomiidi süsteemne saadavus ligikaudu 40%. Rifampitsiini ja muid teadaolevalt tugevatoimelisi CYP ja transporterite indutseerijaid nagu karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini ja liht-naistepuna peab ravi ajal teriflunomiidiga kasutama ettevaatlikult.

#### *Kolestüramiin või aktiivsüsi*

Teriflunomiidiga ravitavatele patsientidele ei ole soovitatav manustada kolestüramiini või aktiivsütt, välja arvatud kiirendatud elimineerimise otstarbel, sest see viib kontsentratsiooni kiire ja olulise languseni vereplasmas. Mehhanismiks arvatakse olevat teriflunomiidi enterohepaatilise retsirkulatsiooni ja/või gastrointestinaalse dialüüsi katkestamine.

#### Teriflunomiidi farmakokineetilised koostoimed teiste ainetega

##### *Teriflunomiidi toime CYP2C8 substraadile, repagliniidile*

Teriflunomiidi korduvate annuste järgselt tõusid repagliniidi keskmine  $C_{max}$  ja AUC (vastavalt 1,7 ja 2,4 korda), mis viitab, et teriflunomiid on CYP2C8 inhibiitor *in vivo*. Seetõttu peab olema ettevaatlik, kasutades CYP2C8 vahendusel metaboliseeruvaid ravimeid, nt repagliniidi, paklitakseeli, pioglitasoni ja rosiglitasoni ravi ajal teriflunomiidiga.

##### *Teriflunomiidi toime suukaudsetele rasestumisvastastele ravimitele; 0,03 mg etinüülestradioli ja 0,15 mg levonorgestreeli*

Teriflunomiidi korduvate annuste järgselt tõusid etinüülestradioli keskmine  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-24}$  (vastavalt 1,58 ja 1,54 korda) ning levonorgestreeli  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-24}$  (vastavalt 1,33 ja 1,41 korda). Kuigi see teriflunomiidi koostoime ei mõjuta eeldatavasti suukaudsete rasestumisvastaste ravimite efektiivsust, tuleb pöörata tähelepanu teriflunomiidiga samaaegselt kasutatavate suukaudsete rasestumisvastaste ravimite valikule või annuse kohandamisele.

##### *Teriflunomiidi toime CYP1A2 substraadile, kofeiinile*

Teriflunomiidi korduvate annuste järgselt tõusid kofeiini (CYP1A2 substraadi) keskmine  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 18% ja 55%, mis viitab, et teriflunomiid võib olla CYP1A2 nõrk indutseerija *in vivo*. Seetõttu peab olema ettevaatlik, kasutades CYP1A2 vahendusel metaboliseeruvaid ravimeid (nt duloksetiin, alosetroon, teofülliin ja tisanidiin) ravi ajal teriflunomiidiga, sest nende ravimite efektiivsus võib väheneda.

##### *Teriflunomiidi toime varfariinile*

Teriflunomiidi korduv manustamine ei mõjutanud S-varfariini farmakokineetikat, mis viitab, et teriflunomiid ei ole CYP2C9 inhibiitor ega indutseerija. Teriflunomiidi koosmanustamisel varfariiniga täheldati siiski rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio* INR) maksimaalse väärtuse langust 25%, võrreldes varfariini monoteraapiaga. Seetõttu on teriflunomiidi ja varfariini koosmanustamisel soovitatav INR-i hoolikas kontroll ja jälgimine.

##### *Teriflunomiidi toime orgaanilise anioonide transporter 3 (OAT3) substraatidele*

Teriflunomiidi korduvate annuste järgselt tõusid tsefakloori keskmine  $C_{max}$  ja AUC (vastavalt 1,43 ja 1,54 korda), mis viitab, et teriflunomiid on OAT3 inhibiitor *in vivo*. Seetõttu tuleb teriflunomiidi koosmanustamisel OAT3 substraatide, nt tsefakloori, bensüülpenitsilliini, tsiprofloksatsiini, indometatsiini, ketoprofeeni, furosemiidi, tsimetidiini, metotreksaadi ja zidovudiiniga olla ettevaatlik.

##### *Teriflunomiidi toime BCRP ja/või orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi B1 ja B3 (OATP1B1/3) substraatidele*

Teriflunomiidi korduvate annuste järgselt tõusid rosuvastatiini keskmine  $C_{max}$  ja AUC (vastavalt 2,65 ja 2,51 korda). Rosuvastatiini süsteemse saadavuse suurenemisel vereplasmas ei olnud siiski nähtavat mõju HMG-CoA-reduktaasi aktiivsusele. Rosuvastatiini ja teriflunomiidi koosmanustamisel on soovitatav vähendada rosuvastatiini annust 50%. Teiste BCRP substraatide (nt metotreksaat, topotekaan, sulfasalasiin, daunorubitsiin, doksorubitsiin) ja OATP perekonna, eriti HMG-Co-reduktaasi inhibiitorite substraatide (nt simvastatiin, atorvastatiin, pravastatiin, metotreksaat, nategliniid, repagliniid, rifampitsiin) ning teriflunomiidi koosmanustamisel tuleb samuti olla ettevaatlik. Patsiente peab hoolikalt jälgima nende ravimite ülemäärase süsteemse saadavuse sümptomite suhtes ja kaaluda nende ravimite annuse vähendamist.



## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Kasutamine meestel

Teriflunomiidiga ravitud meeste vahendatud embrüofetaalse toksilisuse riski peetakse madalaks (vt lõik 5.3).

### Rasedus

Andmed teriflunomiidi kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Raseduse ajal kasutatuna võib teriflunomiid põhjustada tõsiseid väärenguid. Teriflunomiid on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal teriflunomiidiga ja pärast seda, niikaua kui teriflunomiidi tase vereplasmas on üle 0,02 mg/l, kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Selle perioodi jooksul peavad naised mistahes rasestumisvastase vahendi kasutamise lõpetamist või selle vahetamist teise vastu arutama oma raviarstiga. Tütarlapsi ja nende vanemaid või hooldajaid tuleb teavitada vajadusest pöörduda arstile, kui AUBAGIO'ga ravitava tüdrukul tekib menstruatsioon. Uusi rasestumisvõimelisi patsiente peab nõustama rasestumisvastaste vahendite kasutamises ja teavitama võimalikust riskist lootele. Peab kaaluma suunamist günekoloogile.

Patsiente tuleb teavitada, et menstruatsiooni hilinemisel või raseduse kahtluse korral mistahes muul põhjusel, peavad nad lõpetama AUBAGIO manustamise ja otsekohe teavitama oma arsti, et teha rasedustest ja positiivse tulemuse korral peavad arst ja patsient arutama ohtu rasedusele. On võimalik, et teriflunomiidi kontsentratsiooni kiire langetamine veres järgnevalt kirjeldatud kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri abil menstruatsiooni hilinemise alguses võib vähendada riski lootele. Teriflunomiidiga ravitavalistel naistel, kes soovivad rasestuda, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja soovitatav on kiirendatud eliminatsiooniprotseduur, et saavutada kiiremini kontsentratsioon alla 0,02 mg/l (vt allpool).

Ilma kiirendatud eliminatsiooniprotseduurita võib teriflunomiidi tase vereplasmas püsida üle 0,02 mg/l keskmiselt 8 kuud, kuid mõnel patsiendil võib kontsentratsiooni langus vereplasmas alla 0,02 mg/l kesta kuni 2 aastat. Seetõttu tuleb teriflunomiidi kontsentratsiooni vereplasmas mõõta enne, kui naispatsient üritab rasestuda. Kui teriflunomiidi mõõdetud kontsentratsioon vereplasmas on alla 0,02 mg/l, tuleb seda uuesti mõõta vähemalt 14-päevase intervalliga. Kui mõlemal määramiskorral on kontsentratsioonid vereplasmas alla 0,02 mg/l, ei ole oht lootele ootuspärane.

Lisaküsimuste tekkimisel proovide analüüsimise kohta pöörduge palun müügiloa hoidja või tema kohaliku esindaja poole (vt lõik 7).

### *Kiirendatud eliminatsiooniprotseduur*

Pärast ravi lõpetamist teriflunomiidiga

- manustatakse 8 g kolestüramiini 3 korda ööpäevas 11 päeva jooksul või 4 g kolestüramiini 3 korda ööpäevas, kui 8 g kolestüramiini 3 korda ööpäevas osutub talumatuks;
- alternatiivselt võib manustada 50 g aktiivsöe pulbrit iga 12 tunni järel 11 päeva jooksul.

Pärast emba-kumba kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri on siiski nõutav kontsentratsiooni langus vereplasmas alla 0,02 mg/l, mõõdetuna 2 eraldi analüüsiga vähemalt 14-päevase intervalliga ning pooleteise kuu pikkune ooteaeg enne viljastumist pärast nõutava kontsentratsiooni esmakordset mõõtmist vereplasmas.

Nii kolestüramiini kui aktiivsöe pulber võivad mõjutada östrogeenide ja progestageenide imendumist sedavõrd, et usaldusväärne kontratseptsioon suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega ei ole garanteeritud kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri vältel kolestüramiini või aktiivsöe pulbriga. Soovitatav on kasutada alternatiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

## Imetamine

Loomkatsed on näidanud teriflunomiidi eritumist rinnapiimaga. Teriflunomiid on vastunäidustatud imetavatele naistele (vt lõik 4.3).

## Fertiilsus

Loomkatsed pole näidanud toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kuigi inimeste kohta andmed puuduvad, ei ole oodata toimet ei meeste ega naiste fertiilsusele.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

AUBAGIO ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kõrvaltoimete, nt pööratustunde tekkimisel, millest on teatatud teriflunomiidi lähteaine leflunomiidi puhul, võib väheneda patsiendi võime kontsentreeruda ja asjakohaselt reageerida. Sellistel juhtudel peavad patsiendid vältima autojuhtimist ja masinate kasutamist.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed teriflunomiidiga ravitud (7 mg ja 14 mg) patsientidel olid: peavalu (17,8%; 15,7%), diarröa (13,1%; 13,6%), ALAT tõus (13%; 15%), iiveldus (8%; 10,7%) ja alopeetsia (9,8%; 13,5%). Üldjuhul olid peavalu, diarröa, iiveldus ja alopeetsia kerge kuni keskmise raskusega, mööduvad ja viisid harva ravi katkestamiseni.

Teriflunomiid on leflunomiidi peamine metaboliit. Leflunomiidi ohutusprofiil reumatoidartriiti või psoriaatilist artriiti põdevatel patsientidel võib kohalduda teriflunomiidi määramisel hulgiskleroosiga patsientidele.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Teriflunomiidi hinnati kokku 2267 patsiendil, kellele manustati teriflunomiidi (1155 patsiendile 7 mg teriflunomiidi ja 1112 patsiendile 14 mg teriflunomiidi) üks kord ööpäevas mediaanse kestusega ligikaudu 672 päeva neljas platseebokontrolliga uuringus (1045 patsiendile teriflunomiidi 7 mg ja 1002 patsiendile teriflunomiidi 14 mg) ja ühes aktiivkontrolliga võrdlusuuringus (110 patsienti mõlemas teriflunomiidi ravirühmas) ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks täiskasvanud patsientidel.

Alljärgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, millest teatati AUBAGIO platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel teriflunomiidi annustega 7 mg või 14 mg. Sagedused on kokkuleppeliselt määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Gripp Ülemiste hingamisteede infektsioon Kuseteede infektsioon Bronhiit Sinusiit Farüingiit Tsüstiit Viiruslik gastroenteriit Suulimaskesta herpes Hambainfektsioon Larüingiit <i>Tinea pedis</i>	Rasked infektsioonid k.a sepsis <sup>a</sup>			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia <sup>b</sup> Aneemia	Kerge trombotsütopeenia (trombotsüüdid <100 x 10 <sup>9</sup> /l)			
Immuunsüsteemi häired		Kerged allergilised reaktsioonid	Ülitundlikkusreaktsioonid (kiiret tüüpi või hilised), k.a anafülaksia ja angioödeem			
Psühhiaatrilised häired		Ärevus				
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Paresteesia Ishias Karpaaltunneli sündroom	Hüperesteesia Neuralgia Perifeerne neuropaatia			
Südame häired		Palpitatsioonid				
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon <sup>b</sup>				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Interstitsiaalne kopsuhaigus			Pulmonaalne hüpertensioon
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Iiveldus	Pankreatiit <sup>b,c</sup> Valu ülakõhus Oksendamine Hambavalu	Stomatiit Koliit			
Maksa ja sapiteede häired	Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus <sup>b</sup>	Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse (GGT) tõus <sup>b</sup> Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus <sup>b</sup>		Äge hepatiit		Ravimist tingitud maksakahjustus
Ainevahetus- ja toitumishäired			Düslipideemia			

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	Lööve Akne	Küünte kahjustused Psoriaas (k.a pustuloosne psoriaas) <sup>a,b</sup> Rasked nahareaktsioonid <sup>a</sup>			
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihaskramplik valu Müalgia Artralgia				
Neerude ja kuseteede häired		Pollakisuuria				
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Menorraagia				
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Valu Asteenia				
Uuringud		Kaalulangus Neutrofiilide arvu langus <sup>b</sup> Leukotsüütide arvu langus <sup>b</sup> Kreatiini fosfokinaasi sisalduse tõus veres				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Posttraumaatiline valu			

<sup>a</sup>: vt üksikasjaliku kirjelduse alalõiku

<sup>b</sup>: vt lõik 4.4

<sup>c</sup>: laste kontrolliga kliinilise uuringu põhjal on sagedus lastel „sage“; täiskasvanutel on sagedus „aeg-ajalt“.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Alopeetsia*

Alopeetsiast teatati kui juuste hõrenemisest, juuste tiheduse vähenemisest või juuste väljalangemisest, koos juuste tekstuuri muutusega või ilma 13,9% patsientidest, keda raviti 14 mg teriflunomiidiga, võrreldes 5,1% patsientidega, kes said platseebot. Enamikku juhtudest kirjeldati difuussetena või üle peanaha generaliseerununa (täielikust juuste väljalangemisest ei teatatud); need tekkisid sagedamini esimese 6 kuu jooksul ning taandusid 121 patsiendil 139-st (87,1%), keda raviti teriflunomiidiga annuses 14 mg. Alopeetsia tõttu katkestati ravi 1,3% teriflunomiidi 14 mg annuse rühmas, võrreldes 0,1% platseeborühmas.

##### *Toimed maksale*

Platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel täheldati järgmist:

<b>ALAT tõus (laboriandmete põhjal), võrreldes algväärtusega platseebokontrolliga uuringute ohutuspopulatsioonis</b>		
	<b>platseebo (N = 997)</b>	<b>14 mg teriflunomiid (N = 1002)</b>
>3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 ULN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 ULN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALAT >3 ULN ja TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Transaminaaside aktiivsuse kerget tõusu (ALAT väiksem kui 3-kordne normväärtuse ülapiir (ULN) või sellega võrdne) täheldati teriflunomiidiga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes sagedamini. Tõus üle 3-kordse ULN-i jaotus ravirühmade vahelt võrdselt. Transaminaaside aktiivsus tõusis enamasti esimesel 6 ravikuul ja olid pöördud pärast ravi lõppu. Taastumisaeg varieerus kuudest aastateni.

#### *Toimed vererõhule*

Platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel täheldati järgmist:

- süstoolne vererõhk oli >140 mm Hg 19,9% patsientidest, kellele manustati teriflunomiidi 14 mg/ööpäevas, võrreldes 15,5% platseebot saanud patsientidest;
- süstoolne vererõhk oli >160 mm Hg 3,8% patsientidest, kellele manustati teriflunomiidi 14 mg/ööpäevas, võrreldes 2,0% platseebot saanud patsientidest;
- diastoolne vererõhk oli >90 mm Hg 21,4% patsientidest, kellele manustati teriflunomiidi 14 mg/ööpäevas, võrreldes 13,6% platseebot saanud patsientidest.

#### *Infektsioonid*

Platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel ei täheldatud tõsiste infektsioonide sagenemist 14 mg teriflunomiidiga ravitud patsientidel (2,7%), võrreldes platseebot saanud patsientidega (2,2%). Tõsised oportunistlikud infektsioonid tekkisid 0,2% mõlemas rühmas. Turuletulekujärgselt on teatatud rasketest infektsioonidest, k.a sepsis, mis mõnikord lõppes surmaga.

#### *Hematoloogilised toimed*

AUBAGIO platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel täheldati vere valgeliblede arvu keskmist langust (<15% lähteväärtusest, peamiselt neutrofiilide ja lümfotsüütide arvu langus; mõnedel patsientidel oli langus suurem). Vererakkude arvu keskmine langus lähteväärtusega võrreldes tekkis esimese 6 nädala jooksul, seejärel stabiliseerus ravi jätkudes, kuid madalamal tasemel (vähem kui 15% lähteväärtusest). Mõju erütrotsüütide arvule (<2%) ja trombotsüütide arvule (<10%) oli vähem väljendunud.

#### *Perifeerne neuropaatia*

Platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel teatati perifeersesst neuropaatiast, k.a polüneuropaatia ja mononeuropaatia (nt karpaalkanali sündroom) teriflunomiidiga ravitud patsientidel sagedamini kui platseebot saanud patsientidel. Olulise tähtsusega platseebokontrolliga uuringutes oli närvide juhtivuse uuringuga kinnitatud perifeersete neuropaatiate esinemissagedus 1,9% (17 patsienti 898-st) 14 mg teriflunomiidi puhul, võrreldes 0,4% (4 patsienti 898-st) platseebo puhul. Ravi lõpetati viiel perifeerse neuropaatiaga patsiendil teriflunomiidi 14 mg rühmas. Neist 4 patsiendil teatati paranemisest pärast ravi katkestamist.

#### *Healoomulised, pahaloomulised ja täpsustamata neoplasmad (k.a tsüstid ja polüübid)*

Kliiniliste uuringute põhjal pahaloomuliste kasvajate tekkerisk teriflunomiidiga ilmselt ei suurene. Pahaloomuliste kasvajate, eriti lümfoproliferatiivsete häirete risk suureneb mõnede teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimitega (klassiefekt).

#### *Rasketest nahareaktsioonid*

Pärast teriflunomiidi turuletulekut on teatatud rasketest nahareaktsiooni juhtudest (vt lõik 4.4).

### *Asteenia*

Platseebok kontrolliga uuringutes täiskasvanutel oli asteenia esinemissagedus platseeborühmas 2,0%, 7 mg teriflunomiidi rühmas 1,6% ja 14 mg teriflunomiidi rühmas 2,2%.

### *Psoriaas*

Platseebok kontrolliga uuringutes täiskasvanutel oli psoriaasi esinemissagedus platseeborühmas 0,3%, 7 mg teriflunomiidi rühmas 0,3% ja 14 mg teriflunomiidi rühmas 0,4%.

### *Seedetrakti häired*

Täiskasvanutel on pärast turuletulekut harva teatatud pankreatiidist, k.a nekrotiseeriva pankreatiidi ja pankrease pseudotsüsti juhtudest. Pankrease kõrvaltoimejuhud võivad tekkida igal ajal teriflunomiidiga ravi vältel ning vajada ravi haiglas ja/või korrigeerivat ravi.

### Lapsed

Täheldatud ohutusprofiil lastel (vanuses 10...17 aastat), kellele manustati teriflunomiidi iga päev, oli üldiselt sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Uuringus lastega (166 patsienti: 109 teriflunomiidi rühmas ja 57 platseeborühmas) teatati siiski pankreatiidist 1,8% (2/109) teriflunomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes juhtude puudumisega platseeborühmas topelt pimeandatud faasis. Üks neist juhtudest nõudis haiglaravi ja vajab korrigeerivat ravi. Lastel, keda raviti teriflunomiidiga uuringu avatud faasis, tekkis 2 täiendavat pankreatiidijuhtu (ühes teatati kui tõsisest kõrvaltoimest, teine oli mittetõsine juht kerge intensiivsusega) ja teatati ühest raskest ägeda pankreatiidi juhust (koos pseudopapilloomiga). Neist kolmest patsiendist kaks vajasis haiglaravi. Kliinilised sümptomid olid muuhulgas kõhuvalu, iiveldus ja/või oksendamine ning neil patsientidel oli amülaasi ja lipaasi aktiivsus seerumis tõusnud. Kõik patsiendid paranesid pärast ravi katkestamist ja kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri (vt lõik 4.4) ning korrigeerivat ravi.

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati lastel sagedamini kui täiskasvanutel:

- alopeetsiast teatati 22,0% teriflunomiidiga ravitud patsientidest *versus* 12,3% platseebot saanud patsientidest;
- infektsioonidest teatati 66,1% teriflunomiidiga ravitud patsientidest *versus* 45,6% platseebot saanud patsientidest; nende seas teatati teriflunomiidi manustamisel sagedamini nasofarüüngiidist ja ülemiste hingamisteede infektsioonidest;
- kreatiinfosfokinaasi (CPK) aktiivsuse suurenemisest teatati 5,5% teriflunomiidiga ravitud patsientidest *versus* 0% platseebot saanud patsientidest; enamik juhte oli seotud dokumenteeritud füüsilise treeninguga;
- paresteesiast teatati 11,0% teriflunomiidiga ravitud patsientidest *versus* 1,8% platseebot saanud patsientidest;
- kõhuvalust teatati 11,0% teriflunomiidiga ravitud patsientidest *versus* 1,8% platseebot saanud patsientidest.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Puudub kogemus teriflunomiidi üleannustamise või mürgistuse kohta inimestel. Tervetele isikutele manustati teriflunomiidi 70 mg ööpäevas 14 päeva jooksul. Kõrvaltoimed olid kooskõlas teriflunomiidi ohutusprofiiliga hulgiskleroosiga patsientidel.

## Ravi

Üleannustamise või mürgistuse korral on soovitatav kiirendada puhastumist kolestüramiini või aktiivsõega. Soovituslik eliminatsiooniprotseduur on 8 g kolestüramiini kolm korda ööpäevas 11 päeva jooksul. Kui seda hästi ei taluta, võib manustada 4 g kolestüramiini kolm korda ööpäevas 11 päeva jooksul. Alternatiivselt, kui kolestüramiin ei ole saadaval, võib kasutada 50 g aktiivsütt kaks korda ööpäevas 11 päeva jooksul. Lisaks, kui see taluvusprobleemide tõttu vajalik on, ei pea kolestüramiini või aktiivsütt manustama järjestikustel päevadel (vt lõik 5.2).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid; ATC kood: L04AA31.

#### Toimemehhanism

Teriflunomiid on põletikuvastase toimega immuunmoduleeriv aine, mis inhibeerib selektiivselt ja taaspöörduvalt mitokondriaalset ensüümi dihüdroorotaadi dehüdrogenaasi (DHO-DH), mis seondub funktsionaalselt hingamisahelaga. Pärssimise tulemusena vähendab teriflunomiid üldiselt kiirelt jagunevate rakkude proliferatsiooni, mis vajavad kasvuks pürimidiini *de novo* sünteesi. Teriflunomiidi täpset toimemehhanismi hulgiskleroosile veel täielikult ei mõisteta, kuid seda vahendab lümfotsüütide arvu langus.

#### Farmakodünaamilised toimed

##### *Immuunsüsteem*

Toimed immuunrakkude arvule veres. Platseebokontrolliga uuringutes vähendas teriflunomiid annuses 14 mg üks kord päevas vähesel määral lümfotsüütide arvu, keskmiselt alla  $0,3 \times 10^9/l$ , mis ilmnis esimesel 3 ravikuul ning seejärel tase püsis ravi lõpuni.

##### *QT-intervalli pikendamise potentsiaal*

Platseebokontrolliga QT-uuringus tervete uuritavatega ei täheldatud teriflunomiidil keskmise tasakaalukontsentratsiooni korral mingit potentsiaali QTcF-intervalli pikendamiseks platseeboga võrreldes: suurim keskmine ajaliselt vastav erinevus teriflunomiidi ja platseebo vahel oli 3,45 ms ning 90% usaldusintervalli ülemine piir oli 6,45 ms.

##### *Toime neerude tubulaarfunktsioonile*

Platseebokontrolliga uuringutes täheldati teriflunomiidiga ravitud patsientidel seerumi kusiuhappesisalduse keskmist langust 20%...30%, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Seerumi fosforisisalduse keskmine langus teriflunomiidi rühmas oli ligikaudu 10%, võrreldes platseeboga. Neid toimed on arvatavasti seotud tubulaarse eritumise tõusuga neerudes, mitte glomerulaarfunktsiooni muutustega.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

AUBAGIO efektiivsust tõestati kahes platseebokontrolliga uuringus, nn TEMSO- ja TOWER-uuringutes, milles hinnati teriflunomiidi, manustatuna annuses 7 mg ja 14 mg üks kord ööpäevas RMS-iga täiskasvanud patsientidele.

TEMSO-uuringusse juhuslikustati kokku 1088 RMS-iga patsienti, kellele manustati teriflunomiidi 7 mg (n = 366) või 14 mg (n = 359) või platseebot (n = 363) kokku 108 nädala jooksul. Kõigil patsientidel oli kinnitatud hulgiskleroosi diagnoos (McDonald'i kriteeriumite alusel (2001)), ägenemistega kliiniline kulg progresseerumisega või ilma ja vähemalt 1 ägenemine uuringule eelneva aasta jooksul või vähemalt 2 ägenemist uuringule eelneva 2 aasta jooksul. Uuringusse kaasamisel oli

patsientide skoor puudeseisundi laiendatud skaalal (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS)  $\leq 5,5$ . Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 37,9 aastat. Enamikul patsientidest (91,5%) oli ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos, kuid patsientide alarühmal (4,7%) oli sekundaarse progresseerumisega või progresseeruv ägenemistega hulgiskleroos (3,9%). Keskmine ägenemiste arv uuringule eelnenud aastal oli 1,4 ning 36,2% patsientidest oli gadoliiniumiga esiletulevad kahjustused uuringu alguses. Mediaanne EDSS-skoor uuringu alguses oli 2,50; 249 patsiendi (22,9%) EDSS-skoori lähteväärtus oli  $>3,5$ . Haiguse keskmine kestus alates esimeste sümptomite tekkest oli 8,7 aastat. Enamik patsientidest (73%) ei saanud haigust modifitseerivat ravi 2 uuringueelsel aastal. Uuringu tulemused on esitatud tabelis 1.

TEMSO-uuringu pikaajalise (ravi mediaanne üldkestus ligikaudu 5 aastat, maksimaalne ravi kestus ligikaudu 8,5 aastat) ohutuse jätku-uuringu järelkontrolli kaugtulemustes ei ilmnenud uusi või ootamatuid ohutusleide.

TOWER-uuringusse juhuslikustati kokku 1169 RMS-iga patsienti, kellele manustati teriflunomiidi 7 mg (n = 408) või 14 mg (n = 372) või platseebot (n = 389) varieeruva kestusega ravina, mis lõppes 48 nädalat pärast viimase patsiendi juhuslikustamist. Kõigil patsientidel oli kinnitatud hulgiskleroosi diagnoos (McDonald'i kriteeriumite alusel (2005)), ägenemistega kliiniline kulg progresseerumisega või ilma ja vähemalt 1 ägenemine uuringule eelneva aasta jooksul või vähemalt 2 ägenemist uuringule eelneva 2 aasta jooksul. Uuringusse kaasamisel oli patsientide skoor puudeseisundi laiendatud skaalal (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS)  $\leq 5,5$ . Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 37,9 aastat. Enamikul patsientidest (97,5%) oli ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos, kuid patsientide alarühmal (0,8%) oli sekundaarse progresseerumisega või progresseeruv ägenemistega hulgiskleroos (1,7%). Keskmine ägenemiste arv uuringule eelnenud aastal oli 1,4. Gadoliiniumiga esiletulevate kahjustuste kohta andmed puuduvad. Mediaanne EDSS-skoor uuringu alguses oli 2,50. 298 patsiendi (25,5%) EDSS skoor uuringu alguses oli  $>3,5$ . Haiguse keskmine kestus alates esimeste sümptomite tekkest oli 8,0 aastat. Enamik patsientidest (67,2%) ei saanud haigust modifitseerivat ravi 2 uuringueelsel aastal. Uuringu tulemused on esitatud tabelis 1.

**Tabel 1 . Peamised tulemused 14 mg annuse korral ravikavatsuslikus populatsioonis**

N	TEMSO-uuring		TOWER-uuring	
	Teriflunomiid 14 mg 358	Platseebo 363	Teriflunomiid 14 mg 370	Platseebo 388
<b>Kliiniline tulemus</b>				
Ägenemiste sagedus aasta kohta	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Riski erinevus (CI<sub>95%</sub>)</i>	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Ägenemiseta patsiendid 108. nädalal	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
<i>Riskide suhe (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,72 (0,58; 0,89)**		0,63 (0,50; 0,79)****	
Puude püsiv progresseerumine 3 kuud 108. nädalal	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Riskide suhe (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
puude püsiv progresseerumine 6 kuud 108. nädalal	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
<i>Riskide suhe (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
MRT tulemusnäitajad				
Haiguskoormuse muutus 108. nädalal <sup>(1)</sup>	0,72	2,21	Ei mõõdetud	
<i>Muutus platseebo suhtes</i>	67%***			



N	TEMZO-uuring		TOWER-uuring	
	Teriflunomiid 14 mg 358	Platseebo 363	Teriflunomiid 14 mg 370	Platseebo 388
Gadoliiniumiga esiletulevate kahjustuste keskmine arv 108. nädalal	0,38	1,18		
<i>Muutus platseebo suhtes (CI<sub>95%</sub>)</i>	-0.80 (-1.20, -0.39)****			
Eraldiseisvate aktiivsete kahjustuste arv skaneeringu kohta	0,75	2,46		
<i>Muutus platseebo suhtes (CI<sub>95%</sub>)</i>	69% (59%; 77%)****			

\*\*\*\* p<0,0001; \*\*\* p<0,001; \*\* p<0,01; \* p<0,05, võrreldes platseeboga  
(1) haiguskoormus – kahjustuse (T2 ja T1 hüpodensne) kogumaht milliliitris

### *Efektiivsus haiguse kõrge aktiivsusega patsientidel*

Haiguse kõrge aktiivsusega patsientide alarühmas (n = 127) TEMZO-uuringus täheldati samalaadset ravitoimet ägenemiste ja 3-kuulise puude püsiva progresseerumise suhtes. Haiguse kõrge aktiivsus oli uuringuplaanis määratletud kui 2 või enam ägenemist ühe aasta vältel koos ühe või enama gadoliiniumiga esiletuleva kahjustusega aju MRT-uuringus. TOWER-uuringus sarnast alarühmaanalüüsi ei tehtud, sest MRT-uuringu tulemusi ei registreeritud.

Puuduvad andmed patsientide kohta, kellel puudus ravivastus täiemahulisele adekvaatsele ravikuurile beetainterferooniga (tavaliselt vähemalt 1-aastane ravi), oli vähemalt 1 ägenemine ravi foonil eelneval aastal ja vähemalt 9 T2 hüpodensset kahjustust aju MRT-uuringus või vähemalt 1 gadoliiniumiga esiletulev kahjustus ning patsientide kohta, kelle ägenemiste sagedus eelneval aastal püsis sama või suurenes, võrreldes kahe varasema aastaga.

TOPIC oli topeltpimemetodil platseebokontrolliga uuring, milles hinnati teriflunomiidi annuses 7 mg ja 14 mg üks kord ööpäevas kuni 108 nädalat esimese kliinilise demüeliniseerumisjuhuga patsientidel (keskmine vanus 32,1 aastat). Esmane tulemusnäitaja oli aeg teise kliinilise episoodi tekkeni (taasteke). Kokku 618 patsienti (naisi 67,8% ja mehi 32,2%) juhuslikustati saama ravi teriflunomiidiga annuses 7 mg (n = 205) või 14 mg (n = 216) või platseebot (n = 197). Teise kliinilise episoodi risk 2 aasta vältel oli platseeborühmas 35,9% ja 14 mg teriflunomiidi rühmas 24,0% (riskide suhe: 0,57; 95% usaldusvahemik: 0,38...0,87, p=0,0087). TOPIC-uuringu tulemused kinnitasid teriflunomiidi efektiivsust ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi ravis (sh varajane ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgisklerosis koos demüeliniseerumise esimeste nähtude ja MRT-uuringul tuvastatud kahjustuste levikuga ajas ja ruumis).

Teriflunomiidi efektiivsust võrreldi subkutaanselt manustatava beeta-1a-interferooniga (soovitatavas annuses 44 µg kolm korda nädalas) 324 juhuslikustatud patsiendil uuringus (TENERE) minimaalse ravikestusega 48 nädalat (maksimaalselt 114 nädalat). Esmane tulemusnäitaja oli ravi ebaõnnestumise risk (kinnitust leidnud ägenemine või ravi püsiv katkestamine, sõltuvalt sellest, kumb enne juhtus). Teriflunomiidi 14 mg rühmas katkestas ravi püsivalt 22 patsienti 111-st (19,8%) järgnevatel põhjustel: kõrvalnähud (10,8%), efektiivsuse puudumine (3,6%), muu põhjus (4,5%) või järelkontrollist kõrvalejäämine (0,9%). Beeta-1a-interferooni rühmas katkestas ravi püsivalt 30 patsienti 104-st (28,8%) järgnevatel põhjustel: kõrvalnähud (21,2%), efektiivsuse puudumine (1,9%), muu põhjus (4,8%) või kõrvalekalded protokollist (1%). Teriflunomiid ei olnud beeta-1a-interferoonist esmase tulemusnäitaja osas parem: Kaplan-Meieri meetodil hinnatud ebaõnnestunud raviga patsientide osakaal 96. nädalal oli teriflunomiidi 14 mg rühmas 41,1% ja beeta-1a-interferooni rühmas 44,4% (p=0,595).

## Lapsed

### Lapsed ja noorukid (vanuses 10...17 aastat)

Uuring EFC11759/TERIKIDS oli rahvusvaheline topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuring ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosiga 10...17 aastaste lastel, milles hinnati teriflunomiidi, manustatuna üks kord ööpäevas (kohandatud annuses, et saavutada võrdne süsteemne saadavus täiskasvanute annusega 14 mg) kuni 96 nädala jooksul, millele järgnes avatud jätku-uuring. Kõigil patsientidel oli enne uuringut olnud vähemalt üks ägenemine 1 aasta jooksul või kaks ägenemist 2 aasta jooksul. Neuroloogilised hindamised viidi läbi sõeluuringul ja iga 24 nädala järel kuni lõpetamiseni ning plaanivälistel visiitidel ägenemise kahtluse korral. Patsiendid, kellel tekkis kliiniline ägenemine või kõrge aktiivsus MRT-uuringul, st vähemalt 5 uut või suurenevat T2 kahjustuskollet kahel järjestikusel skaneerimisel, viidi aktiivravi tagamiseks enne 96. nädalat üle avatud jätku-uuringusse. Esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese kliinilise ägenemiseni pärast juhuslikustamist. Aeg esimese kinnitatud kliinilise ägenemiseni või kõrge aktiivsuseni MRT-uuringus, ükskõik kumb tekkis esimesena, oli eelnevalt määratletud tundlikkuse analüüsina, sest hõlmas nii kliinilisi kui ka MRT-uuringu tingimusi avatud faasile üleminekuks.

Kokku juhuslikustati 166 patsienti suhtega 2:1 saama ravi teriflunomiidiga (n = 109) või platseebot (n = 57). Uuringusse kaasamisel oli patsientide EDSS-skoor  $\leq 5,5$ , keskmine vanus 14,6 aastat, keskmine kehakaal 58,1 kg ja haiguse keskmine kestus pärast diagnoosimist 1,4 aastat ning MRT-uuringus gadoliiniumiga esiletulevate T1 kahjustuskollete arvu keskmine lähteväärtus 3,9. Kõigil patsientidel oli ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos mediaanse EDSS skoori lähteväärtusega 1,5. Keskmine raviaeg platseeboga oli 362 päeva ja teriflunomiidiga 488 päeva. Üleminek topeltpimeperioodilt avatud ravile kõrge aktiivsuse tõttu MRT-uuringus oli oodatust sagedasem ning oli platseeborühmas sagedasem ja varajasem kui teriflunomiidirühmas (26% platseebo, 13% teriflunomiid).

Teriflunomiid vähendas kliinilise ägenemise riski 34% võrreldes platseeboga, saavutamata statistilist olulisust (p = 0,29; tabel 2). Eelnevalt määratletud tundlikkuse analüüsis saavutas teriflunomiid kliinilise ägenemise või MRT-uuringus kõrge aktiivsuse riski liitnäitaja statistiliselt olulise vähenemise 43% võrreldes platseeboga (p = 0,04; tabel 2).

Teriflunomiid vähendas oluliselt uute ja suurenevate T2 kahjustuskollete arvu, 55% skaneeringu kohta (p = 0,0006; tagasisivaatavas analüüsis ka T2 arvu lähteväärtusega korrigeerituna 34%, p = 0,0446) ja gadoliiniumiga esiletulevate T1 kahjustuskollete arvu skaneeringu kohta 75% (p < 0,0001; tabel 2).

**Tabel 2. Uuringu EFC11759/TERIKIDS kliinilised ja MRT-uuringu tulemused**

Uuringu EFC11759 ravikavatsuslik populatsioon	Teriflunomiid (N = 109)	Platseebo (N = 57)
<b>Kliiniline tulemusnäitaja</b>		
Aeg esimese kinnitatud kliinilise ägenemiseni, kinnitatud ägenemise tõenäosus (95%CI) 96. nädalal <i>kinnitatud ägenemise tõenäosus (95%CI) 48. nädalal</i>	0,39 (0,29; 0,48) <i>0,30 (0,21; 0,39)</i>	0,53 (0,36; 0,68) <i>0,39 (0,30; 0,52)</i>
Riskitiheduste suhe (95%CI)	0,66 (0,39; 1,11)^	
Aeg esimese kinnitatud kliinilise ägenemiseni või kõrge aktiivsus MRT-uuringus, kinnitatud ägenemise või MRT-uuringus kõrge aktiivsuse tõenäosus (95%CI) 96. nädalal <i>kinnitatud ägenemise või MRT-uuringus kõrge aktiivsuse tõenäosus (95%CI) 48. nädalal</i>	0,51 (0,41; 0,60) <i>0,38 (0,29; 0,47)</i>	0,72 (0,58; 0,82) <i>0,56 (0,42; 0,68)</i>
Riskitiheduste suhe (95%CI)	0,57 (0,37; 0,87)*	

Uuringu EFC11759 ravikavatsuslik populatsioon	Teriflunomiid (N = 109)	Platseebo (N = 57)
<b>Peamised MRT tulemusnäitajad</b>		
Uute või suurenenud T2 kahjustuskollete kohandatud arv, hinnang (95%CI)	4,74 (2,12; 10,57)	10,52 (4,71; 23,50)
<i>hinnang (95%CI), tagasivaatavas analüüsis kohandatud ka T2 arvu lähteväärtusega</i>	<i>3,57 (1,97; 6,46)</i>	<i>5,37 (2,84; 10,16)</i>
Suhteline risk (95%CI)	0,45 (0,29; 0,71)**	
<i>Suhteline risk (95%CI), tagasivaatavas analüüsis kohandatud ka T2 arvu lähteväärtusega</i>	<i>0,67 (0,45; 0,99)*</i>	
Gadoliiniumiga esiletulevate T1 kahjustuskollete kohandatud arv, hinnang (95%CI)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Suhteline risk (95%CI)	0,25 (0,13; 0,51)***	
<sup>^</sup> p≥0,05 võrreldes platseeboga, * p<0.05, ** p<0.001, *** p<0.0001 CI = usaldusvahemik Tõenäosus hinnatuna Kaplan-Meieri meetodil ja uuringuravi lõppes 96. nädalal		

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama AUBAGIO'ga läbi viidud uuringute tulemusi hulgiskleroosi ravist lastel alates sünnist kuni vanuseni 10 aastat (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Maksimaalsete plasmakontsentratsioonide saavutamise mediaanaeg on 1...4 tundi pärast kõrge biosaadavusega (ligikaudu 100%) teriflunomiidi korduvat suukaudset annustamist.

Toidul pole teriflunomiidi farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju.

Tervete vabatahtlike ja hulgiskleroosiga patsientide andmetega teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal arvatud keskmiste ennustatavate farmakokineetiliste parameetrite järgi saavutatakse tasakaalukontsentratsioon aeglaselt (st 95% tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 100 päevaga (3,5 kuuga)) ja hinnanguline AUC akumulatsiooni suhe on ligikaudu 34-kordne.

### Jaotumine

Teriflunomiid seondub ulatuslikult plasmavalguga (>99%), tõenäoliselt albumiiniga, ja jaotub peamiselt vereplasmas. Jaotusruumala pärast ühekordset intravenooset (i.v.) manustamist on 11l. See on siiski tõenäoliselt alahinnatud väärtus, sest rottidel täheldati ulatuslikku jaotumist elundites.

### Biotransformatsioon

Teriflunomiid metaboliseerub mõõdukalt ja on ainuke vereplasmas tuvastatav komponent. Teriflunomiidi peamine biotransformatsiooni rada on hüdrolyüs ja kõrvalrada oksüdatsioon. Sekundaarsed rajad hõlmavad oksüdeerumist, N-atsetüleerumist ja konjugatsiooni sulfaadiga.

### Eritumine

Teriflunomiid eritub seedetraktist peamiselt sapi kaudu muutumatu toimeaine kujul ja kõige tõenäolisemalt otsese sekretsiooni teel. Teriflunomiid on väljavoolustransporteri BCRP substraat, mis võib olla kaasatud otsesesse sekretsiooni. 21 päeva jooksul eritub kokku 60,1% manustatud annusest roojaga (37,5%) ja uriiniga (22,6%). Pärast kiiret eliminatsiooniprotseduuri kolestüramiiniga eritus

täiendavalt 23,1% (peamiselt roojaga). Teriflunomiidi tervete vabatahtlike ja hulgiskleroosiga patsientide populatsiooni farmakokineetika mudelit kasutades tehtud farmakokineetiliste parameetrite individuaalsete ennustuste põhjal oli  $t_{1/2}$  mediaan pärast korduvaid 14 mg annuseid ligikaudu 19 päeva. Pärast ühekordset intravenooset manustamist oli teriflunomiidi kogu kliirens 30,5 ml/h.

#### *Kiirendatud eliminatsiooniprotseduur kolestüramiini ja aktiivsõega*

Teriflunomiidi eliminatsiooni vereringest saab kiirendada kolestüramiini või aktiivsõe manustamisega, eeldatavalt tagasiimendumisprotsesside häirimise teel sooles. 11-päevase teriflunomiidi eliminatsiooni kiirendamise protseduuri ajal (kas 8 g kolestüramiini kolm korda päevas, 4 g kolestüramiini kolm korda päevas või 50 g aktiivsütt kaks korda päevas pärast teriflunomiidiga ravi lõpetamist) mõõdetud teriflunomiidi kontsentratsioonid on näidanud, et need raviskeemid olid teriflunomiidi elimineerimise kiirendamisel tõhusad, langetades teriflunomiidi kontsentratsioonide vereplasmas üle 98%; kolestüramiin langetas kontsentratsioone aktiivsõest kiiremini. Pärast ravi katkestamist teriflunomiidiga ja 8 g kolestüramiini manustamist kolm korda päevas, vähenes teriflunomiidi kontsentratsioon vereplasmas 1. päeva lõpuks 52%, 3. päeva lõpuks 91%, 7. päeva lõpuks 99,2% ja 11. päeva lõpuks 99,9%. Valik 3 eliminatsiooniprotseduuri vahel peab lähtuma patsiendi ravimtaluvusest. Kui 8 g kolestüramiini kolm korda päevas hästi ei taluta, võib kasutada 4 g kolestüramiini kolm korda päevas. Alternatiivselt võib kasutada ka aktiivsütt (kui teriflunomiidi plasmakontsentratsiooni pole vaja kiiresti langetada, ei pea 11 päeva olema järjestikused).

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Süsteemne saadavus suureneb pärast teriflunomiidi suukaudset manustamist annuses 7 kuni 14 mg annusega proportsionaalselt.

#### Eri patsiendirühmade omadused

##### *Sugu ja eakad*

Tervetel patsientidel ja hulgiskleroosiga patsientidel tuvastati populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal mitu varieeruvust põhjustavat tegurit: vanus, kehakaal, sugu, rass ning albumiini ja bilirubiini tasemed. Nende tegurite mõju on siiski piiratud ( $\leq 31\%$ ).

##### *Maksakahjustus*

Kerge ja mõõdukas maksakahjustus ei mõjutanud teriflunomiidi farmakokineetikat. Seetõttu ei ole annuse kohandamine kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ootuspärane. Teriflunomiid on siiski vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

##### *Neerupuudulikkus*

Raske neerupuudulikkus ei mõjutanud teriflunomiidi farmakokineetikat. Seetõttu ei annuse kohandamine kerge, mõõduka ega raske neerupuudulikkusega patsientidel ootuspärane.

##### *Lapsed*

Lastel kehakaaluga  $> 40$  kg, keda raviti annusega 14 mg üks kord ööpäevas, oli tasakaalukontsentratsioon samas vahemikus kui täiskasvanutel, keda raviti sama annustamisskeemiga. Lastel kehakaaluga  $\leq 40$  kg tekkis ravimisel annusega 7 mg üks kord ööpäevas (piiratud kliiniliste andmete ja simulatsioonide põhjal) sama tasakaalukontsentratsioonivahemikuni kui täiskasvanud patsientidel, keda raviti annusega 14 mg üks kord ööpäevas.

Täheldatud minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid olid indiviidide vahel väga erinevad, nagu täheldati hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientidel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Korduvtoksilisus

Teriflunomiidi korduv suukaudne manustamine hiirtele, rottidele ja koertele vastavalt kuni 3, 6 ja 12 kuu jooksul näitas, et peamised toksilisuse sihtmärgid olid luuüdi, lümfisüsteem, suuõõs/ seedetrakt, reproduktiivsüsteem ja pankreas. Leiti ka tõendeid oksüdatiivsest mõjust erütrotsüütidele. Aneemia,

trombotsüütide arvu vähenemine ja mõju immuunsüsteemile, k.a leukopeenia, lümfopeenia ja sekundaarsed infektsioonid, olid seotud toimetega luudile ja/või lümfisüsteemile. Enamik mõjudest peegeldavad ühendi peamist toimemehhanismi (rakkude jagunemise pärssimine). Loomad on teriflunomiidi farmakoloogilisele toimele ja seega toksilisusele tundlikumad kui inimesed. Seetõttu tekkisid loomadel toksilised toimed inimesele terapeutiliste või väiksemate tasemetega juures.

### Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Teriflunomiid ei olnud *in vitro* mutageenne ega *in vivo* klastogeenne. *In vitro* täheldatud klastogeenst peeti DHO-DH inhibitsiooni farmakoloogiast tuleneva nukleotiidide tasakaalu kõrvalekaldega seotud kaudseks toimeks. Kõrvalmetaboliit TFMA (4-trifluorometüülaniin) põhjustas mutageensust ja klastogeenst *in vitro*, kuid mitte *in vivo*.

Rottidel ja hiirtel ei täheldatud tõendeid kartsinogeensusel.

### Reproduktsioonitoksilisus

Toimeid rottide fertiilsusele ei täheldatud, hoolimata teriflunomiidi negatiivsetest toimetest meesreproduktiivlundeile, k.a spermatooside arvu vähenemine. Isasrottide, kellele manustati enne ravimata emasrottidega paaritumist teriflunomiidi, poegadel ei täheldatud väliseid väärendeid. Teriflunomiid oli rottidel ja küülikutel inimese terapeutilisse vahemikku jäävatel annustel embrüotoksiline ja teratogeenne. Kõrvaltoimeid poegadel täheldati ka siis, kui teriflunomiidi manustati rasedatele rottidele gestatsiooni ja laktatsiooni ajal. Teriflunomiidiga ravi meeste vahendatud embrüofetaalse toksilisuse riski peetakse madalaks. Naiste plasma kokkupuude ravitud patsiendi sperma kaudu on hinnanguliselt 100 korda madalam kui plasma kokkupuude pärast 14 mg teriflunomiidi suukaudset manustamist.

### Arengutoksilisus

Arenevatel rottidel, kelle manustati teriflunomiidi suukaudselt 7 nädalat alates võõrutamisest kuni suguküpsuseni, ei avaldunud kõrvaltoimeid kasvule, füüsilisele ega neuroloogilisele arengule, õppimisele ja mälule, liikumisaktiivsusele, seksuaalsele arengule ega viljakusele. Kõrvaltoimed olid aneemia, lümfoidse reageerimisvõime vähenemine, annusest sõltuvalt vähenenud T-rakkudest sõltuv antikehade reaktsioon ning IgM ja IgG kontsentratsioonide oluline vähenemine, mis ühtisid täiskasvanud rottide korduvtoksilisuse uuringute tähelepanekutega. Noortel rottidel täheldatud B-rakkude suurenemist täiskasvanud rottidel siiski ei täheldatud. Selle erinevuse olulisus pole teada, kuid näidati täielikku pöörduvust nagu ka enamiku teiste leidude puhul. Loomade suure tundlikkuse tõttu teriflunomiidi suhtes olid noored rotid kokkupuutes väiksema annusega kui lapsed ja noorukid maksimaalse inimesele soovitatud annuse korral.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

laktoosmonohüdraat  
maisitärklis  
mikrokristalliline tselluloos  
naatriumitärklisglükolaat (tüüp A)  
hüdrosüpropüültselluloos  
magneesiumstearaat

## Tableti kate

### *7 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

hüpromelloos

titaandioksiid (E171)

talk

makrogool 8000

indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)

kollane raudoksiid (E172)

### *14 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

hüpromelloos

titaandioksiid (E171)

talk

makrogool 8000

indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

### AUBAGIO 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüamiid/alumiinium/polü(vinüülkloriid)-alumiinium blistrid, mis on ümbrises (28 õhukese polümeerikattega tabletti) ja pakendatud 28 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavasse pappkarpi.

### AUBAGIO 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüamiid/alumiinium/polü(vinüülkloriid)-alumiinium blistrid, mis on ümbrises (14 ja 28 õhukese polümeerikattega tabletti) ja pakendatud pappkarpidesse, mis sisaldavad 14, 28, 84 (3 ümbrist 28 tabletiga) ja 98 (7 ümbrist 14 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüamiid/alumiinium/polü(vinüülkloriid) -alumiinium perforeeritud üheannuselised blistrid pappkarpides, mis sisaldavad 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly

Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

### AUBAGIO 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/838/006 28 tabletti

### AUBAGIO 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/838/001 14 tabletti

EU/1/13/838/002 28 tabletti

EU/1/13/838/003 84 tabletti

EU/1/13/838/004 98 tabletti

EU/1/13/838/005 10 x 1 tabletti

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. august 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. mai 2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

### AUBAGIO 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Opella Healthcare International SAS  
56, Route de Choisy  
60200  
Compiègne  
Prantsusmaa

### AUBAGIO 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Opella Healthcare International SAS  
56, Route de Choisy  
60200  
Compiègne  
Prantsusmaa

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36, avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab enne ravimi turuletoomist igas liikmesriigis kooskõlastama koolitusprogrammi riikliku pädeva ametkonnaga.

Pärast arutelu ja kokkulepet riikliku pädeva ametkonnaga igas liikmesriigis, kus AUBAGIO't turustatakse, peab müügiloa hoidja tagama, et kõik arstid, kes eeldatavasti AUBAGIO't määravad, varustatakse ravimi turuletoomisega ja pärast seda järgnevate materjalidega:

- ravimi omaduste kokkuvõte,
- koolitusmaterjalid tervishoiutöötajatele,
- patsiendi teabekaart.

Koolitusmaterjal tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmisi olulisi elemente:

1. Tervishoiutöötajad peavad patsientidega arutama esimese retsepti väljakirjutamisel ning regulaarselt ravi ajal alljärgnevaid AUBAGIO spetsiifilisi ohutusküsimusi, k.a laboratoorseid analüüse ja ettevaatusabinõusid, mis on vajalikud ohutuks kasutamiseks:
  - maksatoimete oht,
    - maksatalitluse laboratoorsete analüüside vajadus enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal,
    - patsiendi teavitamine maksahaiguse nähtudest ja sümptomitest ning vajadusest teavitada tervishoiutöötajat, kui need tekivad;
  - võimalik teratogeensuse oht
    - meenutada rasestumisvõimelistele naistele, kaasa arvatud noorukitele ja nende vanematele või hooldajatele, et AUBAGIO on vastunäidustatud rasedatele ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta ravi ajal ja pärast seda tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid;
    - hinnata regulaarselt raseduse võimalikkust naispatsientidel, k.a vanuses kuni 18 aastat;
    - rääkida tüdrukutele ja nende vanematele või hooldajatele vajadusest pöörduda arstile, kui AUBAGIO'ga ravitaval tüdrukul tekib menstruatsioon. Uusi rasestumisvõimelisi patsiente peab nõustama rasestumisvastaste vahendite kasutamises ja teavitama võimalikust riskist lootele.
    - kontrollida võimalikku rasedust enne ravi alustamist,
    - teavitada rasestumisvõimelisi naisi efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadusest ravi ajal teriflunomiidiga ja pärast seda,
    - meenutada patsiendile, et nad teavitaksid otsekohe arsti rasestumisvastase vahendi kasutamise lõpetamisest või enne kontratseptsioonimeetodi vahetamist,
    - kui naine rasestub vaatamata rasestumisvastase vahendi kasutamisele, tuleb AUBAGIO võtmine lõpetada ja otsekohe võtta ühendust oma arstiga, kes peab
      - kaaluma kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri ja arutama seda patsiendiga,
      - julgustama patsienti registreeruma rasedusregistrisse (riikides, kus rasedusregister toimib),
      - võtma ühendust riikliku registri koordinaatoriga vastavas riigis, kes haldab patsiendi andmete sisestamist rasedusregistrisse (riikides, kus rasedusregister toimib);
  - hüpertensiooni oht
    - kontrollida hüpertensiooni anamneesi ning et vererõhku ravitakse adekvaatselt ravi ajal,
    - vajadus kontrollida vererõhku enne ravi ja perioodiliselt ravi ajal;

- hematoloogiliste toimete oht
    - arutada vererakkude arvu vähenemise ohtu (mõjutab peamiselt valgeid vereliblesid) ning vererakkude täieliku diferentsiaalloenduse vajadust enne ravi ja perioodiliselt ravi ajal vastavalt nähtudele ja sümptomitele;
  - infektsioonide/tõsiste infektsioonide oht
    - arutada vajadust võtta ühendust arstiga, kui tekivad infektsiooni nähud või sümptomid või kui patsient manustab teisi immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid. Tõsise infektsiooni tekkimisel kaaluda kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri.
2. Meeldetuletus anda patsientidele või nende seaduslikule esindajale patsiendi teabekaart koos täidetud kontaktandmetega ja asenduskaart vastavalt vajadusele.
  3. Meeldetuletus arutada patsiendiga või tema seadusliku esindajaga regulaarselt patsiendi teabekaardi sisu igal konsultatsioonil vähemalt üks kord aastas ravi ajal.
  4. Üleskutse patsientidele võtta ühendust oma hulgiskleroosi raviarsti või perearstiga, kui nad täheldavad endal nähtusid või sümptomeid, mida on kirjeldatud patsiendi teabekaardis.
  5. Teave vabatahtlikust perioodilisest meeldetuletusteenusest patsientidele efektiivse kontratseptsiooni vajaduse kohta ravi ajal veebilehel „*MS One to One*“.
  6. Retsepti uuendamisel kontrollitakse kõrvaltoimete ilmumist, arutatakse olemasolevaid ohte ja nende ennetamist ning kontrollitakse, et on tagatud adekvaatne jälgimine.

Teabekaart patsientidele on kooskõlas pakendi infolehega ja sisaldab järgmisi olulisi elemente:

1. Meeldetuletus nii patsientidele kui ka neid ravivatele tervishoiutöötajatele, et patsient saab ravi teriflunomiidiga, ravimiga, mille kohta kehtib järgnev:
  - rasedad ei tohi manustada;
  - rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit,
  - ravile peab eelnema raseduse kontroll,
  - mõjutab maksatalitlust,
  - mõjutab vererakkude arvu ja immuunsüsteemi.
2. Teave patsiendi koolitamiseks oluliste kõrvaltoimete kohta
  - pöörata tähelepanu nähtudele ja sümptomitele, mis võivad viidata maksahaigusele või infektsioonile, ning nende tekkimisel võtta kiiresti ühendust oma arsti või tervishoiutöötajaga;
  - meenutada naispatsientidele nõuet teavitada oma arsti, kui nad toidavad last rinnapiimaga;
  - meeldetuletus rasestumisvõimelistele naistele, k.a tüdrukutele ja nende vanematele või hooldajatele
    - kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal teriflunomiidiga ja pärast seda,
    - arst nõustab loote võimalike riskide ja tõhusate rasestumisvastaste vahendite kasutamise osas,
    - peatada ravi teriflunomiidiga otsekohe, kui nad kahtlustavad endal rasedust, ning võtta otsekohe ühendust oma arstiga,
  - meeldetuletus tüdrukute vanematele või hooldajatele
    - võtta ühendust oma arstiga, kui tüdrukul tekib esimene menstruatsioon, et saada nõustamist võimalikult riskist lootele ja rasestumisvastaste vahendite vajadusest,
  - kui rasestumisvõimeline naine rasestub:
    - meenutada kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri nii patsientidele kui arstidele,
    - meenutada rasedusregistrit nii patsientidele kui arstidele (riikides, kus rasedusregister toimib);
  - meenutada patsientidele vajadust näidata oma teabekaarti arstidele ja tervishoiutöötajatele, kes tegelevad nende raviga (eriti erakorralise meditsiinilise abi vajaduse tekkimisel või uue arsti või tervishoiutöötaja kaasamisel);
  - märkida kaarti esimese retsepti kuupäev ja ravimit määranud arsti kontaktandmed.
3. Üleskutse patsientidele lugeda hoolikalt pakendi infolehte.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AUBAGIO 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*teriflunomidum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 7 mg teriflunomiidi.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/838/006 28 tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AUBAGIO 7 MG

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöotкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## KESKMISEL PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### TASKU

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AUBAGIO 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*teriflunomidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 7 mg teriflunomiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

##### Kalendripäevad

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

Lisateave Aubagio kohta

Lisatakse QR-kood + [www.qr-aubagio-sanofi.eu](http://www.qr-aubagio-sanofi.eu)

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)



**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER TASKU JAOKS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AUBAGIO 7 mg tabletid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AUBAGIO 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*teriflunomidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 14 mg teriflunomiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti (3 taskut 28 tabletiga)  
98 õhukese polümeerikattega tabletti (7 taskut 14 tabletiga)  
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/838/001 14 tabletti  
EU/1/13/838/002 28 tabletti  
EU/1/13/838/003 84 tabletti  
EU/1/13/838/004 98 tabletti  
EU/1/13/838/005 10x1 tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AUBAGIO

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## KESKMISEL PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### TASKU

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AUBAGIO 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*teriflunomidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 14 mg teriflunomiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

##### Kalendripäevad

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

Lisateave Aubagio kohta

Lisatakse QR-kood + [www.qr-aubagio-sanofi.eu](http://www.qr-aubagio-sanofi.eu)

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
ÜHEANNUSELINE BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AUBAGIO 14 mg tabletid  
*teriflunomidum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER TASKU JAOKS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

AUBAGIO 14 mg

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### AUBAGIO 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid AUBAGIO 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid Teriflunomiid (*teriflunomidum*)

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AUBAGIO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AUBAGIO kasutamist
3. Kuidas AUBAGIO't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AUBAGIO't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on AUBAGIO ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on AUBAGIO

AUBAGIO sisaldab toimeainena teriflunomiidi, mis on immunomoduleeriv aine ja kohandab immuunsüsteemi, et piirata selle rünnakut närvisüsteemile.

##### Milleks AUBAGIO't kasutatakse

AUBAGIO't kasutatakse ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks täiskasvanutel ja lastel ning noorukitel (10-aastastel ja vanematel).

##### Mis on hulgiskleroos

Hulgiskleroos on kesknärvisüsteemi kahjustav pikaajaline haigus. Kesknärvisüsteem koosneb peaaugust ja seljaaugust. Hulgiskleroosi korral hävitab põletik närvide ümber oleva kaitseümbrise (müeliinkesta) kesknärvisüsteemis. Müeliini kadu nimetatakse demüelinisatsiooniks. See takistab närvide õiget toimimist.

Ägenemistega kulgeva hulgiskleroosi vormiga inimestel on korduvalt kehaliste sümptomite hootisi ägenemisi (relapse) närvide talitlushäire tõttu. Need sümptomid erinevad patsienditi, kuid hõlmavad tavaliselt järgmist:

- kõndimisraskused;
- nägemisprobleemid;
- tasakaaluprobleemid.

Sümptomid võivad pärast ägenemise lõppu täielikult kaduda, kuid aja möödudes võivad mõned probleemid ka ägenemiste vahel püsima jääda. See võib põhjustada kehalise puude, mis mõjutab teie igapäevaseid toiminguid.

##### Kuidas AUBAGIO toimib

AUBAGIO aitab kaitsta närvisüsteemi immuunsüsteemi rünnakute eest, piirates mõnede vere valgeliblede (lümfotsüütide) hulga suurenemist. See piirab põletikku, mis põhjustab närvikahjustust hulgiskleroosi korral.

## 2. Mida on vaja teada enne AUBAGIO kasutamist

### AUBAGIO't ei tohi kasutada

- kui olete teriflunomiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
  - kui teil on kunagi tekkinud raske nahalööve või naha koorumine, villid ja/või haavandid suus pärast teriflunomiidi või leflunomiidi võtmist;
  - kui teil on raske maksahaigus;
  - kui te olete rase, arvate, et võite olla rase, või imetate;
  - kui teil on immuunsüsteemi mõjutav raske haigus, nt omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS);
  - kui teil on probleeme luuüdiga või madal punaste või valgete vereliblede või trombotsüütide arv veres;
  - kui teil on tõsine infektsioon;
  - kui teil on raske neeruhaigus, mis vajab dialüüsravi;
  - kui teie vere valgusisaldus on oluliselt langenud (hüpoproteineemia).
- Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne AUBAGIO võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui teil on maksahaigus ja/või tarbite alkoholi suurtes kogustes, võib teie arst määrata vereanalüüsid enne ravi, ravi ajal või vastavalt kliinilistele sümptomitele, et kontrollida, kui hästi teie maks toimib; kui analüüsitulemused viitavad maksaprobleemile, võib arst peatada ravi AUBAGIO'ga; palun lugege lõiku 4;
- kui teil on kõrge vererõhk (hüpertensioon), sõltumata sellest, kas te ravite seda või mitte. AUBAGIO võib põhjustada vererõhu kerget tõusu; teie arst kontrollib teie vererõhku enne ravi alustamist ja seejärel regulaarselt; palun lugege lõiku 4;
- kui teil on tõsiseid nahareaktsioone;
- kui teil on hingamisteede sümptomid;
- kui teil on nõrkus, tuimus ja valu kätes ning jalgades;
- kui teid on plaanis vaktsineerida;
- kui te saate samaaegset ravi leflunomiidi ja AUBAGIO'ga;
- kui te lähete üle ravile või ravilt AUBAGIO'ga;
- kui teil plaanitakse spetsiifilist vereanalüüsi (kaltsiumisisalduse määramine verest); analüüs võib ekslikult näidata tegelikust madalamat kaltsiumisisaldust veres.

### Hingamisteede reaktsioonid

Teatage oma arstile, kui teil on seletamatu kõha ja hingeldus (õhupuudus). Teie arst võib teha täiendavaid uuringuid.

### Lapsed ja noorukid

AUBAGIO't ei ole ette nähtud lastele vanuses kuni 10 aastat, sest ravimi toimet selles hulgiskleroosi patsientide vanuserühmas ei ole uuritud.

Eelnevalt loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka laste kohta. Laste ja nende hooldajate jaoks on oluline järgnev teave:

- teriflunomiidiga ravitud patsientidel on täheldatud kõhunäärme põletikku. Kõhunäärme põletiku kahtlusel võib teie lapse raviarst määrata vere laboratoorseid uuringuid.

### Muud ravimid ja AUBAGIO

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kindlasti öelge oma arstile või apteekrile, kui võtate mistahes ravimit järgnevalt loetletutest:

- leflunomiidi, metotreksaati või muid immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid (kutsutakse tihti immunosuppressantideks või immunomodulaatoriteks);
- rifampitsiini (kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide raviks);
- karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiini epilepsia raviks;
- liht-naistepuna (depressioonivastane taimne ravim);

- repagliniidi, pioglitasoni, nategliniidi või rosiglitasoni suhkurtõve vastu;
- daunorubitsiini, doksorubitsiini, paklitakseeli või topotekaani kasvaja raviks;
- duloksetiini depressiooni, kusepidamatuse või suhkurtõvega kaasneva neeruhaiguse raviks;
- alosetrooni raske kõhulahtisuse raviks;
- teofülliniini astma raviks;
- tisanidiini, mis on lihaseid lõõgastav ravim;
- varfariini, mis on vere hüübimist takistav ravim (antikoagulant);
- suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid (etinüülöstradiool, levonorgestrel);
- tsefakloori, bensüülpenitsilliini või tsiprofloksatsiini infektsiooni raviks;
- indometatsiini, ketoprofeeni valu või põletiku raviks;
- furosemiidi südamehaiguste raviks;
- tsimetidiini maohappesuse vähendamiseks;
- zidovudiini HIV-infektsiooni raviks;
- rosuvastatiini, simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini hüperkolesteroleemia (kõrge kolesteroolisisalduse) raviks;
- sulfasalasiini põletikulise soolehaiguse või reumatoidartriidi raviks;
- kolestüramiini kõrge kolesteroolisisalduse või maksahaigusest põhjustatud sügeluse raviks;
- aktiveeritud sütt, et vähendada ravimite või teiste ainete imendumist.

### **Rasedus ja imetamine**

**Ärge võtke AUBAGIO't**, kui te olete **rased** või arvate, et võite olla rase. Kui te olete rase või jääte AUBAGIO võtmise ajal rasedaks, suureneb oht väärengutega lapse sünniks. Rasestumisvõimelised naised ei tohi ilma usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutamata seda ravimit kasutada. Kui teie tütre tekib esimene menstruatsioon ravi ajal AUBAGIO'ga, peate sellest teavitama arsti, kes spetsialistina nõustab rasestumisvastaste vahendite kasutamise osas ja võimalikult riskist lootele raseduse korral.

Öelge oma arstile, kui kavatsete pärast ravi lõpetamist AUBAGIO'ga raseduda, sest enne rasestumist peab olema veendunud, et enamik ravimist on organismist väljunud. Loomulik puhastumine toimeainest võib kesta kuni 2 aastat. Seda aega saab vähendada mõne nädalani, kui võtta teatud ravimeid, mis kiirendavad AUBAGIO väljutamist kehast.

Kummalgi juhul tuleb vereanalüüsiga kontrollida, et toimeaine on teie kehast piisavalt väljunud, ja peate saama kinnituse oma raviarstilt, et AUBAGIO tase veres on rasestumiseks piisavalt madal.

Lisateavet laboratoorsete analüüside kohta küsige oma arstilt.

Kui kahtlustate, et olete rasestunud ravi ajal AUBAGIO'ga või kahe aasta jooksul pärast ravi lõpetamist, peate lõpetama AUBAGIO manustamise ja **viivitamatult** rasedustesti sooritamiseks oma arstiga ühendust võtma. Kui test kinnitab, et olete rase, võib teie arst soovitada kasutada teatud ravimeid AUBAGIO kehast kiireks ja piisavaks väljutamiseks, sest see võib vähendada ohtu teie lapsele.

### Kontratseptsioon

AUBAGIO'ga ravi ajal ja pärast seda peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Teriflunomiid jääb teie verre kauaks pärast ravimi võtmise lõpetamist. Jätkake efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ka pärast ravi lõpetamist.

- Tehke seda niikaua, kuini AUBAGIO tase veres on piisavalt madal – seda kontrollib teie arst.
- Arutage oma arstiga, milline rasestumisvastane vahend sobib teile kõige paremini, ja mida teha, kui tekib vajadus rasestumisvastast vahendit vahetada.

Ärge võtke AUBAGIO't imetamise ajal, sest teriflunomiid eritub rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

AUBAGIO võib tekitada pööratud tunnet, mis võib vähendada kontsentratsiooni- ja reaktsioonivõimet. Kui teil on see kõrvalmõju, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid.

### **AUBAGIO sisaldab laktoosi**

AUBAGIO sisaldab laktoosi (teatud suhkur). Kui teie arst on teile öelnud, et teil on teatud suhkrute suhtes talumatus, rääkige enne selle ravimi võtmist oma arstiga.

### **AUBAGIO sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, st on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

## **3. Kuidas AUBAGIO’t kasutada**

Ravi AUBAGIO’ga peab toimuma hulgiskleroosi ravis kogenud arsti järelevalve all.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### **Täiskasvanud**

Soovitav annus on üks õhukese polümeerkattega tablett (14 mg) ööpäevas.

### **Lapsed ja noorukid (10-aastased ja vanemad)**

Annus sõltub kehakaalust:

- lastel kehakaaluga üle 40 kg: üks 14 mg tablett ööpäevas;
- lastel kehakaaluga kuni 40 kg ja 40 kg: üks 7 mg tablett ööpäevas.

Lastel ja noorukitel, kes saavutavad stabiilse kehakaalu üle 40 kg, juhendab raviarst üleviimist annusele üks 14 mg tablett ööpäevas.

### Manustamisviis ja -tee

AUBAGIO on suukaudne ravim. AUBAGIO’t võetakse iga päev ühe ööpäevase annusena mistahes kellaajal.

Peate tableti vähese veega tervelt alla neelama.

AUBAGIO’t võib võtta nii koos toiduga kui ilma.

### **Kui te võtate AUBAGIO’t rohkem kui ette nähtud**

Kui olete võtnud liiga palju AUBAGIO’t, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Teil võivad tekkida kõrvaltoimed, mis on sarnased lõigus 4 kirjeldatutega.

### **Kui te unustate AUBAGIO’t võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine tablett plaanitud ajal.

### **Kui te lõpetate AUBAGIO võtmise**

Ärge lõpetage AUBAGIO võtmist ega muutke annust enne oma arstiga eelnevalt konsulteerimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

See ravim võib põhjustada järgmisi kõrvaltoimeid.

### **Tõsised kõrvaltoimed**

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised või muutuda tõsiseks. Kui teil tekib mis tahes neist, **teavitage kohe oma arsti.**

**Sage** (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kõhunäärmepõletik, mille sümptomid võivad muuhulgas olla tugev valu kõhupiirkonnas, iiveldus või oksendamine (esinemissagedus lastel on sage ja täiskasvanutel aeg-ajalt).

**Aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- allergilised reaktsioonid, mille sümptomid võivad olla lööve, nõgestõbi, huulte, keele või nõturse või ootamatu hingamisraskus.
- rasked nahareaktsioonid, mille sümptomid võivad olla nahalööve, villid, palavik või haavandid suus;
- rasked infektsioonid või sepsis (nakkuslikud põletikud või bakterid veres, mis võib olla eluohtlik), mille sümptomid võivad olla kõrge palavik, värisemine, külmavärinad, vähenenud uriinieritus või segasus;
- põletik kopsudes, mille sümptomid võivad olla hingeldus või püsiv köha.

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal):

- raske maksakahjustus, mille sümptomid võivad olla naha või silmavalgete muutumine kollakaks, uriini muutumine tavapärasest tumedamaks, seletamatu iiveldus ja oksendamine või kõhuvalu.

**Muud kõrvaltoimed võivad tekkida järgneva sagedusega.**

**Väga sage** (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- peavalu;
- kõhulahtisus, iiveldus;
- ALAT tõus (teatud maksaensüümide taseme tõus veres) vereanalüüsis;
- juuste hõrenemine.

**Sage** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, bronhiit, sinusiit, kurguvalu ja ebamugavustunne neelamisel, tsüstiit, viiruslik gastroenteriit, suuõõne limaskesta herpes, hambainfektsioon, larüngiit, jala seeninfektsioon;
- laboratoorsed näitajad - punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia), maksatalitluse laboratoorsete näitajate, vere valgeliblede (vt lõik 2) ning lihasensüümi (kreatiini fosfokinaas) muutused;
- kerged allergilised reaktsioonid;
- ärevustunne;
- surisemis- või torkimistunne, nõrkustunne, tuimus, surisev või torkiv tunne või valu alaseljas või jalgas (ishias); käte ja sõrmede tuimus, põletustunne, surisev või torkiv tunne või valu (karpalkanali sündroom);
- tuntav südameklõppimine;
- vererõhu tõus;
- halb enesetunne (oksendamine), hambavalu; valu ülakõhus;
- lööve, akne;
- kõõluste, liigete, luude või lihaste valu (lihas-skeleti valu);
- tavalisest sagedasema urineerimise vajadus;
- vererohked menstruatsioonid;
- valu;
- jõuetus või nõrkustunne (asteenia);
- kehakaalu langus.

**Aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- trombotsüütide arvu langus (kerge trombotsütopeenia);
- tundlikkuse tõus, eriti nahal; pistev või tuikav valu mööda üht või enamat närvi; probleemid käte või jalgade närvidega (perifeerne neuropaatia);
- küünete kahjustused, rasked nahareaktsioonid;
- traumajärgne valu;

- psoriaas;
- suu/huulte põletik;
- ebanormaalne rasvade (lipiidide) sisaldus veres;
- jämesoole põletik (koliit).

**Harv** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- maksapõletik või -kahjustus.

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal):

- kõrge vererõhk kopsudes.

### **Lapsed ja noorukid (10-aastased ja vanemad)**

Eelnevalt loetletud kõrvaltoimed kehtivad ka laste ja noorukite kohta. Laste, noorukite ja nende hooldajate jaoks on oluline järgnev lisateave.

**Sage** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kõhunäärmepõletik.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas AUBAGIO't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja taskul pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida AUBAGIO sisaldab**

Toimeaine on teriflunomiid.

#### AUBAGIO 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Üks tablett sisaldab 7 mg teriflunomiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), hüdroksüpropüültselluloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), talk, makrogool 8000, indigokarmiini alumiiniumlakk (E132) ja kollane raudoksiid (E172; vt lõik 2 „AUBAGIO sisaldab laktoosi“).

#### AUBAGIO 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Üks tablett sisaldab 14 mg teriflunomiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), hüdroksüpropüültselluloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), talk, makrogool 8000, indigokarmiini alumiiniumlakk (E132; vt lõik 2 „AUBAGIO sisaldab laktoosi“).

## Kuidas AUBAGIO välja näeb ja pakendi sisu

### AUBAGIO 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tabletid on väga helerohakas-sinakashallid kuni kahvaturohekas-sinised kuusnurksed tabletid, mille ühele küljele on pressitud „7” ja teisele küljele ettevõtte logo.

AUBAGIO 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pappkarpides, mis sisaldavad 28 tabletti blistrites, mis on asetatud ümbristlesse.

### AUBAGIO 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on sinised kuni pastellsinised viisnurksed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on trükitud „14” ja teisele poole pressitud ettevõtte logo.

AUBAGIO 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pappkarpides, mis sisaldavad:

- 14, 28, 84 ja 98 tabletti blistrites, mis on asetatud ümbristlesse;
- 10 x 1 tabletti perforatsioonilistest blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Prantsusmaa

### **Tootja**

Opella Healthcare International SAS  
56, Route de Choisy  
60200  
Compiègne  
Prantsusmaa

Sanofi Winthrop Industrie  
30-36, avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tel/Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

#### **България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

#### **Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel: +36 1 505 0050

#### **Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

#### **Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275



**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

Genzyme, S.L.U.  
Tel: +34 93 485 94 00  
sanofi-aventis S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvia**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Nederland**

Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0) 8 634 5000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Patsiendi infolehe koopia ja ohutuslase teabega patsiendikaardi leiate allolevalt QR-koodilt.

Lisatakse QR-kood + [www.qr-aubagio-sanofi.eu](http://www.qr-aubagio-sanofi.eu)